

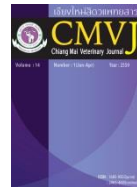


เชียงใหม่สัตวแพทยสาร

Chiang Mai Veterinary Journal

ISSN; 1685-9502 (print) 2465-4604 (online)

Website; www.vet.cmu.ac.th/cmvi



บทความต้นฉบับ

ระดับยาทรามาดอลในนม น้ำเหลืองของแม่สุนัขที่ได้รับยาทรามาดอลทางหลอดเลือดดำหลังการผ่าตัดคลอด

ลัดดาวรรณ สมรูป¹ กณวีร์ วาฤทธิ² รักธรรม เมฆไตรรัตน์³ ชฎารัตน์ อัมพะเสวต⁴ และนิยดา ทิตาราม^{2,*}

¹โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

²ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ. เชียงใหม่ 50100

³ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ. เชียงใหม่ 50100

⁴ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

บทคัดย่อ การศึกษาผลของการให้ยาทรามาดอล ขนาด 4.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำในแม่สุนัขที่ได้รับการผ่าตัดคลอด จำนวน 10 ตัว โดยเฝ้าระวังและติดตามการสลบในแม่สุนัขจนฟื้นสลบเต็มที่ และเก็บตัวอย่างมน้ำเหลือง 3 มิลลิลิตรที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 และ 6 ชั่วโมง หลังการให้ยา เพื่อตรวจระดับยาทรามาดอลและสารเมตาโบไลต์ M1 ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง พบว่าอัตราการบีบตัวของหัวใจ อัตราการหายใจ ชีพจร ค่าความดันโลหิต ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเม็ดเลือดแดงตลอดการวางยาสลบปกติอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนในแม่และลูกสุนัข ระดับยาทรามาดอลในมน้ำเหลืองสูงสุด (2,836.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในชั่วโมงที่ 0.5 (95% CI: 4,105.80-1,566.30) และพบการลดลงอย่างต่อเนื่องโดยระดับยามีค่าน้อยกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ตรวจได้ในชั่วโมงที่ 4 ถึง 6 ความเข้มข้นของ M1 ในมน้ำเหลืองในชั่วโมงที่ 0 เท่ากับ 137.92 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 183.21-95.90) และความเข้มข้นที่ตรวจพบมีค่าเพิ่มขึ้น ($p < 0.05$) และสูงสุดที่เวลา 0.5 ชั่วโมง (295.55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร; 95%CI: 442.22-148.90) จากนั้นลดลงจนมีค่าน้อยกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่วัดได้ ในชั่วโมงที่ 4 ถึง 6 ตามลำดับ สรุปได้ว่าควรให้ลูกสุนัขกินนมจากแม่สุนัขภายหลังการฉีดยาทรามาดอลเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 3 ชั่วโมง

คำสำคัญ ยาทรามาดอล เมตาโบไลต์ M1 นมน้ำเหลือง ศัลยกรรมผ่าคลอด แม่สุนัข

* ผู้รับผิดชอบบทความ นิยดา ทิตาราม ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหิยะ อ.เมือง จ. เชียงใหม่ 50100
โทรศัพท์ 053-948015 อีเมล niyada.t@cmu.ac.th

ข้อมูลบทความ วันที่ได้รับบทความ 10 ธันวาคม พ.ศ.2560 วันที่ได้รับการตีพิมพ์ 8 มกราคม พ.ศ.2561 วันที่ตีพิมพ์ออนไลน์ 18 มกราคม พ.ศ.2561

Original Article

Tramadol level in colostrum of bitch receiving intravenous tramadol after cesarean section

Luddawon Somrup¹, Kanawee Warit², Raktham Mektrirat³, Chadarat Ampasavate⁴ and Niyada Thitaram^{2,*}

¹Small Animal Teaching Hospital, Chiang Mai University, Meung, Chiang Mai 50200

²Department of Companion Animal and Wildlife Clinics, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Meung, Chiang Mai. 50100

³Department of Veterinary Biosciences and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Meung, Chiang Mai. 50100

⁴Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Meung, Chiang Mai. 50200

Abstract The effect of intravenous injection of tramadol after cesarean section in ten bitches was study by monitoring anesthetic status until fully recovery. Three milliliters of colostrum were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 and 6 hrs after tramadol was given intravenously at dosage 4.4 mg/kg. All colostrum samples were analyzed by reversed phase HPLC with fluorescence detection to measure the tramadol and active metabolite *o*-desmethytramadol (M1) concentrations. Heart rate, respiratory rate, pulse, blood pressure and saturated oxygen in red blood cell were in normal range during anesthetic time. Complication in bitches and all fetuses was not found. The results showed the highest level of tramadol in colostrum (2,836.10 ng/ml) at 0.5 hr (95%CI: 4,105.80-1,566.30), and continuously decreased from 1 to 3 hr ($p > 0.05$). Meanwhile, the concentrations of tramadol in colostrum were less than the limit of detection at 4 to 6 hr. The levels of M1 in colostrum was 137.92 ng/ml (95%CI: 183.21-95.90) at 0 hr and significantly increased ($p < 0.05$) to the highest level at 0.5 hr. (295.55 ng/ml, 95%CI: 442.22-148.90). The colostral M1 concentration was continuously decreased to under the limit of detection at 4 to 6 hr, respectively. From the study, we conclude that breast feeding to puppy should be allowed at least 3 hrs after intravenous tramadol administration.

Keywords: tramadol, metabolite M1, colostrum, cesarean section, bitch

Corresponding author: Niyada Thitaram, Department of Companion and Wildlife Clinics, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Mae Hia, Meung, Chiang Mai. 50100 Tel: 053-948015; email: niyada.t@cmu.ac.th

Article history: received manuscript: 10 December 2017, accepted manuscript: 8 January 2018, published online: 18 January 2017

บทนำ

การทำศัลยกรรมเป็นเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดได้ทั้งในคนและในสัตว์ การจัดการความเจ็บปวดทั้งก่อน ระหว่างและหลังการทำศัลยกรรมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อคุณภาพชีวิตสัตว์ การให้ยาบรรเทาปวดเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเพื่อจัดการต่อความเจ็บปวด ทั้งนี้ยาบรรเทาปวดในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาระดับปวดที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนปลาย หรือยาระดับปวดที่ไม่ทำให้เกิดการเสพติด (non-narcotic analgesic) ใช้สำหรับการระงับปวดตามข้อ กล้ามเนื้อ รวมทั้งอาการปวดที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน และอีกกลุ่มหนึ่งคือยาระดับปวดที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเป็นยาระดับปวดที่ทำให้เกิดการเสพติด (narcotic analgesic) และออกฤทธิ์ได้ดีที่ระบบประสาทส่วนกลาง ใช้สำหรับระงับปวดที่รุนแรงซึ่งเกิดจากอวัยวะภายในหรืออาการปวดที่เกิดจากบาดแผลขนาดใหญ่ เช่น หลังผ่าตัด หลังการคลอดบุตร ยาต้นแบบของยาในกลุ่มนี้ คือ มอร์ฟีน ซึ่งสามารถใช้ในการระงับปวดได้ดี แต่มีข้อเสียคือทำให้เกิดการเสพติดและทำให้เกิดอาการง่วงซึม ในปัจจุบันจึงมีการออกกฎหมายเพื่อควบคุมการใช้ยาและเป็นการป้องกันการนำยาไปใช้ในทางที่ไม่ถูกต้อง นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์ยาระดับปวดชนิดใหม่ ขึ้น ซึ่งบางชนิดไม่ทำให้เกิดการเสพติด แต่ออกฤทธิ์ในการระงับปวดได้ดี เช่น เพทิดีน (pethidine) และ ترامาดอล (tramadol)

ภาวะคลอดยาก (dystocia) ในสุนัข จัดเป็นภาวะวิกฤตที่อาจต้องทำการรักษาโดยการผ่าคลอด (cesarean section) โดยเฉพาะพ่อแม่พันธุ์และจากฟาร์มสุนัข การเลือกให้ยาบรรเทาปวดในแม่สุนัขที่อยู่ภาวะคลอดยากและต้องได้รับการทำศัลยกรรมผ่าคลอดจึงมีความจำเป็นทั้งในช่วงก่อนการทำศัลยกรรม ระหว่างและหลังการทำศัลยกรรม การให้ยาเฉพาะที่เหนือเยื่อหุ้มไขสันหลัง (epidural local anesthesia) โดยการใช้ลิโด

เคน ไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งจะมีผลระงับปวดเป็นอีกวิธีหนึ่ง ที่ได้รับความนิยม อย่างไรก็ตามผลของการบรรเทาปวดจะคงอยู่ประมาณ 1-1.5 ชั่วโมงเท่านั้น (Raffe and Carpenter, 1996) และวิธีนี้จำเป็นต้องอาศัยความชำนาญของผู้ปฏิบัติ การปฏิบัติที่ไม่ถูกวิธีอาจทำให้เกิดข้อแทรกซ้อนขึ้นได้ (Harari, 2004)

การให้ยาบรรเทาปวดแก่สัตว์ในการทำศัลยกรรมผ่าคลอดนั้นต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของการใช้ยาทั้งในแม่และลูกสัตว์ เนื่องจากมียาบางชนิดที่สามารถผ่านจากแม่สู่ลูกสัตว์โดยผ่านทางรกหรือทางน้ำนมได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติและรูปแบบของการดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลงยาและการขับของยา โดยข้อมูลดังกล่าวยังจำกัด ดังนั้นจึงเป็นข้อจำกัดหนึ่งในการใช้ยาระดับปวดในสัตว์ที่ได้รับการทำศัลยกรรมผ่าคลอด ด้วยเกรงถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นตามมาหลังการใช้ยาได้

ترامาดอล เป็นยาบรรเทาปวดกลุ่มฝิ่นสังเคราะห์มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก มีการศึกษาการใช้ยา ترامาดอลหลังการทำศัลยกรรมผ่าคลอดในมนุษย์ โดยศึกษาถึงปริมาณการส่งผ่านของยาที่ตรวจพบในพลาสมา กับปริมาณยาที่ตรวจพบในน้ำนม พบว่าสามารถตรวจพบ ترامาดอลได้ในน้ำนมในสัดส่วนที่น้อยและไม่พบอาการแทรกซ้อนในทารกจากการดื่มน้ำนมดังกล่าว (Ilett et al., 2008) ในขณะที่ข้อมูลของการใช้ ترامาดอลเพื่อบรรเทาปวดในการทำศัลยกรรมผ่าคลอดในสัตว์ยังมีค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งความปลอดภัยของยาที่จะส่งผ่านไปสู่ลูกสัตว์ ทั้งตัวยา ترامาดอลเองและสารเมตาบอไลต์ โดยเฉพาะสารเมตาบอไลต์ M1 ที่มีชื่อสารเมตาบอไลต์โอเดสมิทธิล ترامาดอล (o-desmethyiltramadol; M1) ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์หลักของ ترامาดอล (Sevcik J et al., 1993)

การศึกษานี้รายงานผลของการให้ ترامาดอล เข้าหลอดเลือดดำในแม่สุนัขที่วางยาสลบและทำศัลยกรรมผ่าคลอด โดยทำการเฝ้าระวังและติดตามผลของการสลบในแม่สุนัขตลอดจนพินสลับเต็มที่พร้อม

ทั้งทำการตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของสารพารมาดอลและสารเมตาโบไลต์ในนม น้ำเหลือง เพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้พารมาดอลในการบรรเทาปวดในแม่สุนัขกำลังตั้งท้องต่อไป

อุปกรณ์และวิธีการ

สัตว์ทดลอง

สุนัขเพศเมียจำนวน 10 ตัว ที่เข้ารับการรักษาในแผนกศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่ามีภาวะคลอดยากจาก ประวัติ ผลการตรวจร่างกาย ทั้งนี้เจ้าของสุนัขได้ลงนามอนุญาตในการเข้าร่วมโครงการวิจัย และวิธีการดำเนินงานวิจัยได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยบรรณการใช้สัตว์สำหรับงานทางวิทยาศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การเตรียมตัวและการทำศัลยกรรมผ่าคลอด

ตรวจร่างกายสุนัขทุกตัวก่อนทำการวางยาสลบโดยตรวจการทำงานของระบบการหายใจ (ลักษณะการหายใจ และเสียงปอด) ตรวจการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต (อัตราการเต้นของหัวใจ เสียงและจังหวะการเต้นของหัวใจ) วัดอัตราการเต้นของชีพจร และประเมินสีเยื่อเมือกที่บุช่องปาก หลังจากนั้นให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำโดยใช้ Lactate Ringer Solution ในอัตราความเร็ว 10 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง แม่สุนัขถูกสลบด้วยการใช้ยาโปรโปโฟล (Propofol, Dongkook Pharm, Korea) ขนาด 4-6 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตรวจระดับความลึกของการสลบให้เพียงพอเพื่อการสอดท่อหลอดลม และต่อด้วยการดมก๊าซสลบไอโซฟลูเรน (Isoflurane, Baxrer Healthcare of Puerto Rico, USA) ทำการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนท้ายของลำตัวตั้งแต่สะดือลงไปเพื่อช่วยระงับความรู้สึกเจ็บปวดส่วนท้ายของลำตัวโดย

ใช้ลิโดเคน ไฮโดรคลอไรด์ (Lidocaine, Union Drug Laboratories, Thailand) ความเข้มข้นร้อยละ 2 ขนาด 2.5 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม โดยโกนขนบริเวณแนวกระดูกสันหลังส่วนบั้นเอวต่อสะโพก (lumbosacrum) จัดสุนัขอยู่ในท่านอนคว่ำโดยให้ขาหลังอยู่ในลักษณะงอ จัดตำแหน่งของศรีษะ คอ และลำตัวส่วนหน้าให้สูงกว่าส่วนท้ายเล็กน้อย เตรียมพื้นที่ดังกล่าวด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ หาตำแหน่งของกระดูกสันหลังส่วนบั้นเอวต่อสะโพก โดยใช้นิ้วโป้งและนิ้วกลางคลำบริเวณ wing of ilium ทั้งสองข้าง นิ้วชี้อยู่บริเวณ spinous process ของ L7 จากนั้นใช้เข็มแทงด้านหลัง spinous process ของ L7 ในลักษณะตั้งฉากกับแนวกระดูกจนรู้สึกว่าปลายเข็มผ่านเยื่อตึงของ interarcuate ligament ทำการดูดกลับโดยใช้หลอดฉีดยาที่ปลอดเชื้อ เพื่อป้องกันการฉีดยาเข้าเส้นเลือดหรือ subarachnoid space ทดสอบการไม่มีแรงต้าน โดยหากตำแหน่งถูกต้อง เมื่อทำการฉีดอากาศหรือน้ำเกลือเล็กน้อยเข้าไปจะไม่มีแรงต้าน หลังจากนั้นฉีดลิโดเคน ไฮโดรคลอไรด์ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในปริมาณ 0.5-1 มิลลิลิตรเข้าไป จากนั้นทำการตรวจเช็คปฏิบัติการตอบสนอง จะพบว่ามีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหูรูดบริเวณก้น (external anal sphincter) ทันที หลังจากนั้นฉีดลิโดเคน ไฮโดรคลอไรด์ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในขนาดที่คำนวณได้ จะทำให้สัตว์หมดความรู้สึกส่วนท้ายของลำตัว ตั้งแต่ด้านหลังของกระดูกสันหลังส่วนเอวที่ 1 ลงมา ในระยะเวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมง หลังจากสัตว์สลบและทำการให้ยาระงับปวดส่วนท้ายแล้ว จัดให้สุนัขนอนหงาย ลำตัวตั้งตรง โกนขนแล้วทำความสะอาดตั้งแต่บริเวณเหนือสะดือประมาณ 2 นิ้ว จนถึงบริเวณใกล้ขาหนีบ และเตรียมผิวหนังบริเวณผ่าตัดด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ และทำศัลยกรรมผ่าคลอดตามขั้นตอน (Bojrab et al., 1998; Gourley and Gregory, 1992) และทำการเฝ้าระวังตลอดการสลบโดยวิสัญญีสัตวแพทย์ และใช้เครื่องเฝ้าระวังการสลบ (Phillip, Intelivae MP20) เพื่อวัดอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate; HR) อัตราการหายใจ (Respiratory rate;

RR) ชีพจร (Pulse) ค่าความดันโลหิต (Non-invasive blood pressure) ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเม็ดเลือดแดง (SPO₂) ตลอดจนคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG)

การให้ยาทรามาดอลและการเก็บตัวอย่าง

เมื่อการผ่าคลอดนำลูกสุนัขตัวสุดท้ายออกจากมดลูกแล้ว ฉีดยาทรามาดอล (Tramadol, Vesco Pharmaceutical co., Ltd., Thailand) ขนาด 4.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ เก็บตัวอย่างนม น้ำเหลืองปริมาณ 3 มิลลิลิตรต่อครั้ง (แบ่งใส่หลอดเก็บตัวอย่างหลอดละ 1.5 มิลลิลิตร จำนวน 2 หลอด) โดยเก็บทันทีหลังฉีดยาทรามาดอล นับเป็นเวลา 0 และหลังจากนั้นเก็บนม น้ำเหลืองต่อที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 และ 6 ชั่วโมง หลังการให้ยาทรามาดอล เก็บตัวอย่างในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส แล้วนำไปเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะทำการตรวจวิเคราะห์

การตรวจวัดปริมาณสารทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลือง

นำตัวอย่างนม น้ำเหลืองมาทำให้เข้ากันด้วยเครื่องเขยาสาร นำตัวอย่างปริมาตร 1,000 ไมโครลิตร ใส่ในหลอดทดลอง เติมสารละลายมาตรฐานเมโทโพลอน (metoprolol) ปริมาตร 20 ไมโครลิตร (ความเข้มข้น 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร เอทิลอะซิเตต (ethylacetate) ปริมาตร 2 มิลลิลิตร และไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) 1 มิลลิลิตร ตามลำดับ ทำสารละลายให้เข้ากันด้วยเครื่องเขยาสาร จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงที่ 3,500 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 5 นาที เพื่อให้แยกชั้น ทำการดูดแยกสารส่วนใสด้านบนปริมาตร 2 มิลลิลิตรใส่ในหลอดทดลอง และนำเข้าเครื่องระเหยแห้งเป็นเวลา 30 นาที จะได้ผลึกยาเป็นตะกอนที่ส่วนล่างของหลอดทดลอง นำสารที่ได้มาละลายกลับด้วยสารละลายที่ใช้เป็นตัวทำละลายเฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร แล้วกรองผ่าน

syringe filter ขนาด 0.45 ไมโครเมตร จะได้สารส่วนใส จากนั้นดูดสารส่วนใสที่ได้ใส่ในหลอดตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)

นำสารตัวอย่างที่ได้มาตรวจระดับความเข้มข้นของสารทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ด้วยวิธี HPLC ชนิดรีเวอร์สเฟส (Agilent รุ่น 1100) ร่วมกับเครื่องตรวจวัดแบบฟลูออเรสเซนส์ที่ใช้ความยาวคลื่นกระตุ้น 275 นาโนเมตรและความยาวคลื่นฟลูออเรสเซนส์ที่ 305 นาโนเมตร สภาวะในการวิเคราะห์หาปริมาณสารด้วยเฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ในสารประกอบซึ่งประกอบด้วยกรดฟอสฟอริกความเข้มข้น 1.5 มิลลิโมลาร์ ที่ปรับค่าความเป็นกรดต่างให้เท่ากับ 3 กับเมทานอลในอัตราส่วน 81 ต่อ 19 อัตราเร็ว 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที โดยใช้สารละลายตัวอย่างประมาณ 50 ไมโครลิตรต่อการฉีด 1 ครั้ง โดยพัฒนาวิธีวิเคราะห์มาจาก Zečević et al. (2006) ใช้คอลัมน์ Inertsil ODS-3 ขนาด 4.6 x 250 มิลลิเมตร โดยใช้สารเคมีมาตรฐาน ได้แก่ Tramadol hydrochloride (Unison Laboratories, Thailand) และ desmethyl- tramadol hydrochloride (M1) (Sigma Chemical Company, USA)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การแปลผลจากการตรวจด้วยวิธี HPLC

คำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟจากโครมาโทแกรมของสุนัขแต่ละตัวในแต่ละช่วงเวลาซึ่งตรวจพบทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลือง เพื่อหาความเข้มข้นของสารที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลาและรายงานผลเป็นค่าความเข้มข้นของสารที่ตรวจพบ

การวิเคราะห์ความเข้มข้น

ค่าความเข้มข้นที่คำนวณได้จากตัวอย่างแต่ละตัวในแต่ละช่วงเวลา นำมาสร้างกราฟเพื่อใช้ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ นอกจากนี้ค่าความ

เข้มข้นมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วนำค่าเฉลี่ยที่ได้มาสร้างกราฟเพื่อดูแนวโน้มการกระจายตัวของยาทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ตั้งแต่ชั่วโมงอ้างอิงที่ 0 จนถึงชั่วโมงที่ 6 โดยแยกเป็นกราฟแสดงความเข้มข้นของยาทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ที่ตรวจพบในนม น้ำเหลืองของแต่ละช่วงเวลาของแต่ละตัวอย่าง ในลักษณะ mean $\pm$ SD และทำการอธิบายในลักษณะเชิงพรรณนา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ความเข้มข้นของยาทรามาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลือง แสดงค่าเฉลี่ยค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 พร้อมทั้งเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของสารดังกล่าวในแต่ละช่วงเวลาการศึกษาโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variance; ANOVA) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS โดยกำหนดค่า p น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

สุนัขทั้งหมดในการศึกษามีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 18.2 ± 5.2 กิโลกรัม (13-30 กิโลกรัม) อายุเฉลี่ย 2.8 ± 1.03 ปี (1-4 ปี) เป็นสุนัขพันธุ์ผสม 4 ตัว โกลเด้นรีทรีฟเวอร์ 1 ตัว บีเกิ้ล 1 ตัว พุดเดิ้ล 1 ตัว บลูต็อก 1 ตัว อิงลิชค็อกเกอร์ 1 ตัว และปั๊ก 1 ตัว จากการตรวจประเมินร่างกาย พบว่าแม่สุนัขทุกตัวมีสภาพร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยให้คะแนนความเสี่ยงในการวางยาสลบอยู่ในเกณฑ์ระดับ 3 ผลการตรวจค่าทางโลหิตวิทยาและค่าเคมีของเลือดในสุนัขทุกตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในการทำศัลยกรรมผ่าคลอดใช้สัตวแพทย์คนเดิมตลอดการศึกษา ใช้เวลาในการทำศัลยกรรมผ่าคลอดเป็นเวลา 35-45 นาที และใช้เวลาในการสลบเป็นเวลา 50-60 นาที และในระหว่าง

การสลบและทำศัลยกรรม มีการใช้ยาดมสลบไอโซฟลูเรนที่ความเข้มข้นเฉลี่ยร้อยละ 2 (1.2-3.0) ตลอดการสลบ พบว่าค่าอัตราการบีบตัวของหัวใจอยู่ในช่วง 105-126 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจอยู่ในช่วง 12-15 ครั้งต่อนาที ชีพจร 102-125 ครั้งต่อนาที ค่าความดันโลหิตกลาง 65.8-92.4 มิลลิเมตรปรอท ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเม็ดเลือดแดงอยู่ในช่วงร้อยละ 95-100 แม่สุนัขทุกตัวมีการฟื้นสลบเต็มที่ภายในเวลา 1 ชั่วโมงหลังการถอดท่อหลอดลม จากการติดตามผลหลังการทำศัลยกรรม 7-10 วัน พบว่าแม่สุนัขมีสุขภาพแข็งแรง ไม่พบภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งลูกสุนัขจากการทำศัลยกรรมทั้งหมดมีสุขภาพแข็งแรง

ผลการตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาทรามาดอลในนม น้ำเหลือง

ผลวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาทรามาดอลในนม น้ำเหลือง นาน 6 ชั่วโมง โดยความเข้มข้นของยาทรามาดอลที่เวลาอ้างอิง (0 นาที) และ 30 นาที เท่ากับ 1,983.90 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 2,956.60-988.90) และ 2,836.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 4,105.80-1,566.30) ตามลำดับ หลังจากนั้นความเข้มข้นของยาทรามาดอลที่เวลา 1-3 ชั่วโมง ตรวจพบระดับยาลดลงอย่างต่อเนื่อง ($p > 0.05$) (รูปที่ 1) พบว่ายาทรามาดอลในน้ำนมมีปริมาณลดลงจนมีค่าน้อยกว่าปริมาณความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจได้ ภายในเวลา 4-6 ชั่วโมง

ผลการตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลือง

พบว่าความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์ M1 ที่เวลา 0 เท่ากับ 137.92 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 183.21-95.90) และระดับความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์ M1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ณ เวลา 0.5 ชั่วโมงที่ระดับ 295.55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (95%CI: 442.22-148.90) หลังจากนั้นความเข้มข้นของสารเมตาบอไลต์ M1 ที่เวลา 1-3

ชั่วโมง จะลดลงอย่างต่อเนื่อง ($p > 0.05$) (รูปที่ 2)
โดยสารเมตาบอไลต์ M1 ในน้ำนมมีปริมาณลดลงจนมี

ค่าน้อยกว่าปริมาณความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจ
ได้ ภายในเวลา 4-6 ชั่วโมง

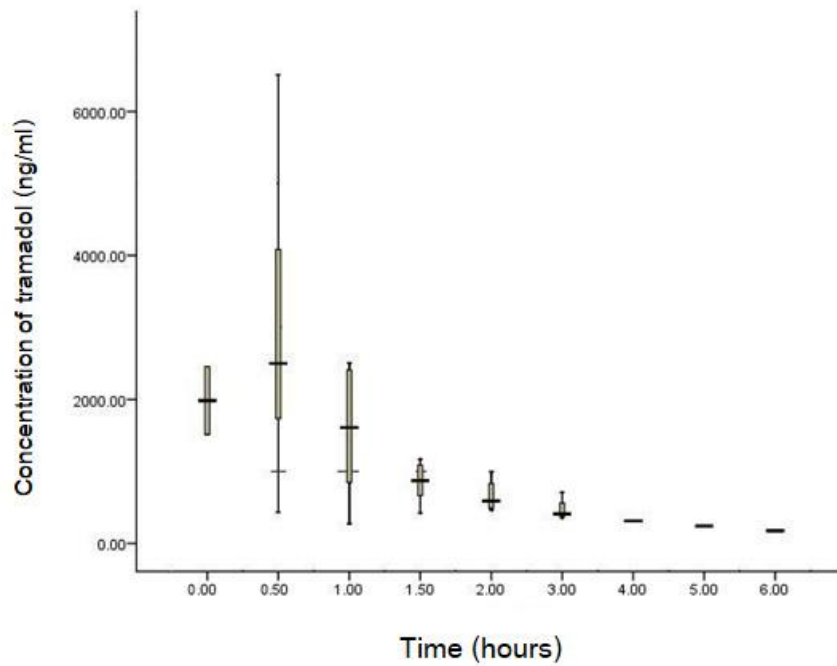


Figure 1 Concentration of tramadol in colostrum in bitch after cesarean section.

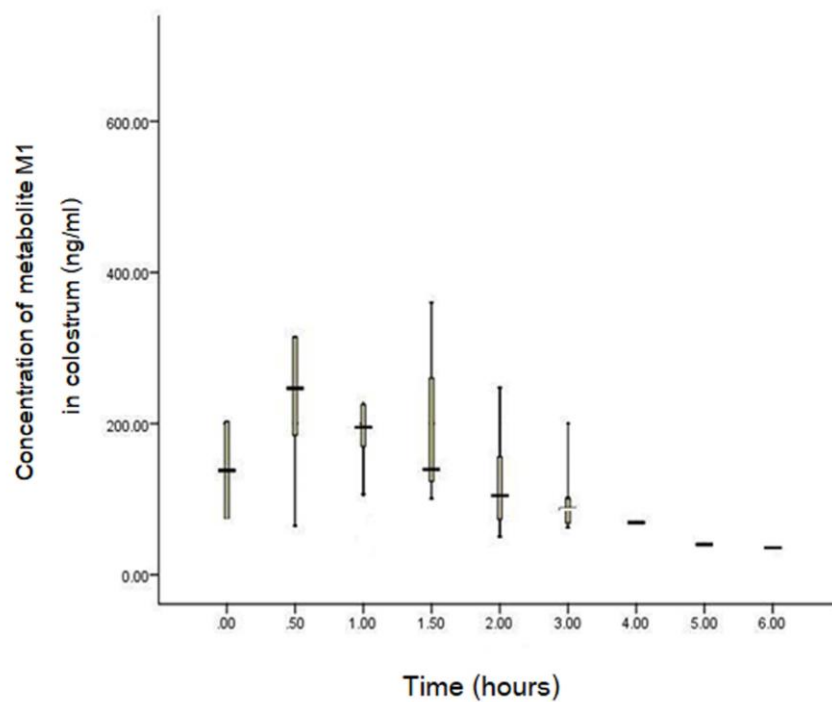


Figure 2 Concentration of metabolite M1 in colostrum in bitch after cesarean section.

วิจารณ์และสรุปผล

จากการศึกษาพบว่าแม่สุนัขทุกตัวมีสภาพร่างกายที่แข็งแรง อายุและน้ำหนักตัวโดยเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ไม่แตกต่างกัน จากการวางยาสลบด้วยโปรโปโฟล การรับรู้ความรู้สึกที่ลำตัวส่วนท้ายโดยใช้ยา利多เคนความเข้มข้นร้อยละ 2 และดมก๊าซสลบไอโซฟลูเรน รวมทั้งการให้ยาทรมาดอลเข้าหลอดเลือดดำหลังจากรับการผ่าตัดคลอดนั้น มีความปลอดภัยต่อแม่สุนัขและลูกสุนัขที่ได้จากการผ่าตัดคลอดดังกล่าว แม่สุนัขมีการฟื้นสลบได้ดีและไม่มีอาการแทรกซ้อนหลังการทำศัลยกรรม ลูกสุนัขทุกตัวมีสุขภาพแข็งแรง แสดงให้เห็นว่าการให้ยาทรมาดอลทางหลอดเลือดดำเพื่อบรรเทาปวดในแม่สุนัขที่ได้รับการทำศัลยกรรมผ่าตัดคลอดเพียงครั้งเดียวนั้น ไม่ก่อให้เกิดอาการแทรกซ้อนทั้งในแม่และลูกสุนัข

งานวิจัยนี้ได้ตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในตัวอย่างนม น้ำเหลืองของสุนัข ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูงชนิดรีเวอร์สเฟส และมีเครื่องตรวจวัดแบบฟลูออเรสเซนซ์ โดยแสดงค่าความแม่นยำสำหรับการตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นของทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลืองของสุนัข ซึ่งมีค่าต่ำสุดที่สามารถตรวจพบระดับของทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 เท่ากับ 50-60 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม กระบวนการสกัดยามีความจำเป็นต้องใช้ตัวอย่างนม น้ำเหลืองในปริมาตรที่มากกว่า 3 มิลลิลิตร ดังนั้น ตัวอย่างนม น้ำเหลืองในแม่สุนัขที่ผ่าตัดคลอดควรเก็บตัวอย่างในปริมาตรที่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ อันเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งสำหรับกรณีที่แม่สุนัขมีปริมาณน้ำนมน้อย ถึงแม้ว่าการเฝ้าติดตามระดับยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ไม่สามารถตรวจได้ถึงปริมาณที่ลดลงจนมีค่าเท่ากับศูนย์หรือระดับที่ไม่สามารถทำการตรวจพบได้ อย่างไรก็ตาม มีผลงานวิจัยการตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาทรมาดอลและสารเมตา-

บอไลต์ในพลาสมาของมนุษย์ที่สามารถตรวจวัดค่าต่ำสุดได้เท่ากับ 10.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (Qu et al., 2003) เป็นผลจากความแตกต่างของชนิดตัวอย่างและอุปกรณ์ประกอบวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในตัวอย่างนม น้ำเหลืองของสุนัข ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูงในระบบดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าระดับของยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 จะเพิ่มสูงขึ้นในนม น้ำเหลืองภายในเวลา 30 นาที ภายหลังการให้ยาทรมาดอลทางหลอดเลือดดำสำหรับสุนัขที่ได้รับการผ่าตัดคลอด ขนาด 4.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วระดับของยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 จะลดลงอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งระดับความเข้มข้นของทรมาดอลมีค่าน้อยกว่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้และในชั่วโมงที่ 4, 5 และ 6 ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าว อาจมีการตกค้างของยาอยู่ในนม น้ำเหลืองได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นของยาในทารก พบว่าขนาดของยาที่มีฤทธิ์ด้านความเจ็บปวด เท่ากับ 112 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (Garrido et al., 2006) และการศึกษาความเข้มข้นของยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในพลาสมา เท่ากับ 171 และ 30 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จึงมีฤทธิ์ด้านความเจ็บปวดในมนุษย์ได้ (Ground et al., 1999; Lehmann et al., 2006) เพื่อความปลอดภัยของลูกสุนัข จึงควรเริ่มให้ลูกสุนัขกินนมจากแม่สุนัข ภายหลังจากการได้รับการฉีดยาทรมาดอลอย่างน้อย 3 ชั่วโมง เนื่องจากระดับความเข้มข้นของยาทรมาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในนม น้ำเหลืองมีความเข้มข้นที่สูงใน 3 ชั่วโมงแรก และลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงระดับที่ต่ำมาก และถึงแม้การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในลูกสุนัขและสุนัขโตเต็มวัยที่ได้รับยาทรมาดอลทางหลอดเลือดดำ ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าสรีรวิทยาของลูกสุนัขสามารถขับยาทิ้งออกจาก

ร่างกายได้ดีกว่าสุนัขโตเต็มวัย ($P < 0.05$) (Itami et al., 2016) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเรื่องการดูดซึมของยา ترامาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในทางเดินอาหารของลูกสุนัขแรกคลอด และการเกิดภาวะพิษจากการได้รับยา ترامาดอลและสารเมตาบอไลต์ M1 ในลูกสุนัข คุณนมนยังมีค่อนข้างน้อย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Bojrab, M.J., Ellison, G.W., Slocum, B., 1998. Current techniques in small animal surgery, 4 Edition. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Garrido, M.J., Habre, W., Rombout, F., Trocóniz, I.F., 2006. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharm. Res.* 23, 2014-2023.
- Gourley, I.M., Gregory, C.R., 1992. Atlas of small animal surgery. Gower Medical Publisher, New York.
- Grond, S., Meuser, T., Uragg, H., Stahlberg, H.J., Lehmann, K.A., 1999. Serum concentrations of tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48, 254-257.
- Harari, J., 2004. Small animal surgery secrets, 2 Edition. Hanley & Belfus, Philadelphia.
- Ilett, K.F., Paech, M.J., Page-Sharp, M., Sy, S.K., Kristensen, J.H., Goy, R., Chua, S., Christmas, T., Scott, K.L., 2008. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 65, 661-666.
- Itami, T., Saito, Y., Ishizuka, T., Tamura, J., Umar, M.A., Inoue, H., Miyoshi, K., Yamashita, K., 2016. Comparison of pharmacokinetics of tramadol between young and middle-aged dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 78, 1031-1034.
- Lehmann, K.A., Kratzenberg, U., Schroeder-Bark, B., Horrichs-Haermeyer, G., 1990. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin. J. Pain* 6, 212-220.
- Qu, L., Feng, S., Wu, Y., 2003. HPLC method for determination of tramadol hydrochloride in human plasma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 34, 574-575.
- Raffe, M.R., Carpenter, R.E. 1996. Anesthetic management of cesarean section patients, In: Tranquilli, T.W., Thurmon, C.J., Grim, K.A. (Eds.) *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. Williams and Wilkins, Baltimore, 818-828.
- Sevcik, J., Nieber, N., Driessen, B., Illes, P., 1993. Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. *Br. J. Pharmacol.* 110, 169-176.
- Zečević, M., Stanković, Ž., Živanović, L., Jocić, B., 2006. Validation of a high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of tramadol and its impurities in oral drops as a pharmaceutical formulation. *J. Chromatogr. A* 1119, 251-256.